

# **Resistência às hormonas tiroideias por mutação dos recetores hormonais**

Artigo de Revisão Bibliográfica

**ANA PATRÍCIA DA ROCHA BARBOSA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Dissertação elaborada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

**Título:** Resistência às hormonas tiroideias por mutação dos recetores hormonais

**Autor:** Ana Patrícia da Rocha Barbosa <sup>a</sup>

**Orientador:** Dr. Rui Manuel Fonseca Morais Carvalho <sup>b</sup>

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Centro Hospitalar do Porto, CHP

<sup>a</sup> – Aluna do 6º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 200500119

Endereço eletrónico: [ana.p.barbosa@sapo.pt](mailto:ana.p.barbosa@sapo.pt)

<sup>b</sup> – Assistente Graduado de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Professor Auxiliar Convidado do ICBAS

Endereço eletrónico: [rui.morais.carvalho@gmail.com](mailto:rui.morais.carvalho@gmail.com)

## RESUMO

As hormonas tiroideias têm funções biológicas cruciais no organismo humano, atuando como um fator pleiotrópico durante o desenvolvimento e regulando genes envolvidos no crescimento e diferenciação celular. As hormonas tiroideias exercem a sua ação após a ligação aos recetores nucleares, os quais se apresentam em duas isoformas:  $\alpha$  e  $\beta$ , cujos genes se encontram localizados nos cromossomas 17q11.2 e 3p24, respetivamente.

A Resistência às Hormonas Tiroideias é uma síndrome em que se verifica uma diminuição da resposta dos tecidos às hormonas tiroideias, sendo uma das causas a mutação dos genes dos seus recetores. Trata-se de uma condição bastante rara, que apresenta uma transmissão genética autossómica dominante. A diferente distribuição dos recetores nos tecidos condiciona manifestações clínicas diferentes, de acordo com o tipo de recetor afetado.

Esta síndrome foi identificada em 1967 por Refetoff, que descreveu o caso de dois irmãos com um quadro de surdo-mudez, idade óssea inferior à idade real, bócio e níveis de tiroxina circulante elevados. O tratamento é difícil, não existindo atualmente nenhum tratamento específico. Na maioria dos adultos, o tratamento pode, contudo, nem ser necessário, sendo que em alguns casos pode passar pelo alívio sintomático.

Além disto, tem sido dada especial importância ao envolvimento dos recetores tiroideus no processo de carcinogénese. A expressão destes recetores poderá ainda ser útil no prognóstico do cancro da mama.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma atualização de conhecimentos sobre a Resistência às Hormonas Tiroideias, nomeadamente abordar as mutações no recetor tiroideu  $\alpha$  que até há uns anos eram desconhecidas. Pretende-se também abordar diferentes características fenotípicas desta síndrome e perceber a possível pertinência dos recetores tiroideus no desenvolvimento e prognóstico de alguns tipos de cancro.

**Palavras-Chave:** *resistência às hormonas tiroideias, recetor da hormona tiroideia, gene do recetor tiroideu  $\alpha$ , gene do recetor tiroideu  $\beta$ .*

## ABSTRACT

Thyroid hormones have critical biological functions in the human body acting as a pleiotropic factor on the development and in the regulation of genes involved in cell growth and differentiation. Thyroid hormones bind to nuclear receptors in order to exert their activity. These receptors are present in two isoforms:  $\alpha$  and  $\beta$ , being encoded by genes located on the chromosomes 17q11.2 and 3p24, respectively.

Resistance to thyroid hormones is a syndrome characterized by a decrease in tissue response to these hormones, one of the causes is the mutation of the receptor genes. This is a very rare, autosomal dominant condition. Different distribution of receptors in tissues leads to different clinical manifestations, according to the type of receptor affected.

This syndrome was identified in 1967 by Refetoff, who described the case of two brothers with deaf-mutism, lower bone age than chronological age, goiter and high levels of circulating thyroxine. Treatment is difficult and currently there is no specific treatment. In most adults treatment may not be necessary, and in some cases symptomatic relief may be sufficient.

Furthermore, the involvement of these receptors in the carcinogenesis process has been under special attention. The expression of these receptors may also be useful in determining prognosis for breast cancer.

This work aims at performing an update on resistance to thyroid hormones, in particular addressing the changes in the thyroid receptor  $\beta$ , which, until a few years ago, were unknown. It also intends to address different phenotypic characteristics of this syndrome and describe the possible relevance of thyroid receptors in the development and prognosis of some cancers.

**Keywords:** *thyroid hormone resistance, thyroid hormone receptor, thyroid hormone receptor gene, thyroid hormone receptor  $\beta$  gene.*

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer ao Dr. Rui Carvalho pela sua disponibilidade e imprescindível orientação.

Um agradecimento especial à minha família, os meus, os de sempre! Ao Simão (meu filho), ao meu marido, aos meus pais, à minha irmã.

Um obrigado aos amigos de longa data que sempre me ajudaram! Em especial, ao António Manuel e à Fátima!

Agradeço ainda a todos os professores com quem contactei durante o curso, especialmente nos últimos anos, que muito me ensinaram!

Aos doentes com quem contactei, muito obrigado!

# ÍNDICE

Lista de abreviaturas .....	1
Índice de Figuras .....	3
Introdução .....	4
Objetivo .....	5
Metodologia .....	5
Revisão da literatura .....	6
Mecanismo de ação das hormonas tiroideias .....	6
Síndrome de resistência às hormonas tiroideias .....	13
Definição e Epidemiologia .....	13
Manifestações Clínicas .....	14
Diagnóstico Diferencial .....	18
Tratamento .....	19
Associação entre mutação nos recetores tiroideus e carcinogénese .....	22
Conclusão .....	26
Bibliografia .....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS

AD - autossómico dominante  
ADN - ácido desoxirribonucleico  
ARN - ácido ribonucleico  
CD - células dendríticas  
CK - creatina quinase  
DBD - domínio de ligação ao ADN  
ERT - elementos responsivos à hormona tiroideia  
GABA - ácido gama-aminobutírico  
GH - hormona de crescimento  
HT - hormona tiroideia  
IGF1 - *insuline-like growth factor - 1*  
LBD - domínio de ligação ao ligando  
MCT - transportador do monocarboxilato  
NCOR - corepressor do recetor nuclear  
OATP - *organic anion transporting polypeptide*  
PPT - Paralisia Periódica Tireotóxica  
RE - recetor de estrogénios  
RP - recetor de progesterona  
Runx2 - *Runt-related transcription factor*  
RT - recetor das hormonas tiroideias  
RTH - síndrome de resistência às hormonas tiroideias  
RXR - recetor retinoide X  
SNC - sistema nervoso central  
SRC - coativadores do recetor esteróide  
T3 - triiodotironina  
T3l – triiodotironina livre  
T3r - triiodotironina reversa  
T4 – tiroxina  
T4l - tiroxina livre  
TGB - globulina transportadora de tiroxina  
Thr - gene do recetor tiroideu  
Thr - gene do recetor tiroideu

TRH - fator hipotalâmico libertador de tirotropina

TRIAC - ácido triiodotiroacético

TSH - hormona hipofisária tirotropina

VEGF - fator de crescimento do endotélio vascular



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	10
Figura 2.....	10
Figura 3.....	17

## INTRODUÇÃO

As hormonas tiroideias (HT) regulam funções biológicas cruciais, como o gasto energético, a termogénese, o desenvolvimento do músculo esquelético, o *turnover* ósseo, a mineralização e a maturação cerebral, com efeitos na memória e cognição. Os seus efeitos sobre diversos órgãos são semelhantes aos provocados pelo sistema nervoso simpático [1,2].

A síndrome de resistência às hormonas tiroideias (RHT) é uma patologia rara, cuja prevalência é de 1:40000 a 1:50000. Esta prevalência é devida principalmente a mutações no recetor tiroideu (RT<sub>1</sub>), dado que apenas nos últimos anos começaram a ser descritos casos de mutações no recetor tiroideu (RT<sub>2</sub>). Esta patologia genética é expressa essencialmente em heterozigotia e transmitida de forma autossómica dominante (AD). Em cerca de 85-90% dos casos de RHT a doença é causada por mutações no RT<sub>1</sub>, que levam a uma diminuição da afinidade à triiodotironina (T3) ou conduzem a interações com cofatores do recetor [3].

Nos últimos anos, o aumento do conhecimento sobre esta patologia veio salientar formas de apresentação clínica mais atípicas, associadas ao desenvolvimento neuro-cognitivo. Casos clínicos demonstraram a associação de mutações RT<sub>1</sub> a perturbações de hiperatividade e défice de atenção [4] e uma possível associação de mutações RT<sub>1</sub> a perturbações do espectro do autismo [5].

A RHT foi anteriormente classificada em resistência hipofisária isolada, periférica isolada e generalizada. Contudo, essa divisão é atualmente menos utilizada, dado que as manifestações clínicas estão associadas à distribuição dos recetores pelos tecidos e à capacidade de compensação do organismo à “resistência” apresentada [6].

No que se refere ao tratamento, este não é necessário na maioria dos casos, dado que o indivíduo tende a compensar a resistência com o aumento hormonal. Noutros casos o tratamento direciona-se para o alívio da sintomatologia [7]. Na idade pediátrica o tratamento carece de maior atenção, com vista a corrigir o défice hormonal nos tecidos [8].

Apesar da existência de divergências sobre o papel dos recetores tiroideus (RT) no desenvolvimento de certas formas de cancro, a evidência sugere que o RT<sub>2</sub> poderá ser utilizado como fator prognóstico no cancro da mama triplo negativo [9,10]. Também a maior expressão de RT<sub>2</sub> no cancro da mama invasivo parece associar-se a maior sobrevida [11].

## **Objetivo**

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo abordar e compreender a RHT, que ocorre por mutação dos recetores nucleares da hormona tiroideia, nomeadamente no que diz respeito à fisiopatologia, manifestações clínicas e pertinência do tratamento. Também se pretende perceber o papel da expressão dos RT no processo de carcinogénese.

## **Metodologia**

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foram efetuadas pesquisas na base de dados MEDLINE/Pubmed, sem restrição pelo tipo de publicação, sendo dada preferência a estudos com maior relevância científica, mais recentes (de preferência editados nos últimos 5 anos) e provenientes de fontes com maior fator de impacto. Foram utilizadas as seguintes expressões nas pesquisas: “*thyroid hormone resistance*”, “*thyroid hormone receptor alpha gene*” e “*thyroid hormone receptor beta gene*”. A seleção inicial dos artigos baseou-se na leitura do *abstract*, sendo que se procedeu à leitura integral do artigo sempre que este se mostrava pertinente para o tema abordado.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Mecanismo de ação das hormonas tiroideias

A principal função da glândula tiroide é a produção hormonal de tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e calcitonina. As hormonas T3 e T4 são produzidas nos folículos tiroideus através do estímulo da hormona hipofisária tirotropina (TSH), cuja libertação depende, por sua vez, do fator hipotalâmico libertador de tirotropina (TRH). A função da tiroide é, então, controlada pela atividade do eixo hipotálamo-hipofisário, que se apresenta com um mecanismo de *feedback negativo*<sup>1</sup> [12,13,14].

A expressão da TRH e a ativação do eixo ocorrem perante situações de frio ou de desgaste energético considerável, sendo inibidos em situações de fome, inflamação e *stress* crónico. O ácido ribonucleico (ARN) mensageiro para a síntese de TRH é “formado” ao nível do núcleo paraventricular hipotalâmico. A atividade destes neurónios é regulada, entre outros, pelo estado nutricional, o qual influencia os neurónios do núcleo arqueado, que detetam sinais como o nível de leptina [12].

Para a síntese hormonal, e sobre a influência da TSH, as células foliculares captam o iodo do sangue, mediado pelo simporte sódio/iodo, e sintetizam uma glicoproteína denominada tiroglobulina. Posteriormente, a união do iodo à tiroglobulina dá origem a dois produtos: a monoiodotironina (composta por um átomo de iodo) e a diiodotironina (composta por dois átomos de I). A consequente união destes produtos origina a formação de T3 e T4, com três e quatro átomos de iodo, respetivamente [14,15].

No plasma sanguíneo as HT circulam fundamentalmente ligadas a proteínas de transporte, em equilíbrio com a sua fração livre. A fração livre, biologicamente ativa, atravessa a membrana celular por difusão passiva ou através de transportadores específicos. As HT que circulam ligadas

---

<sup>1</sup> O *feedback* negativo apresenta-se como um mecanismo de controlo muito específico, dado que, para que os níveis das hormonas tiroideias se mantenham constantes, a própria concentração sanguínea das mesmas constitui a principal condicionante da atividade do hipotálamo e, consequentemente, da hipófise. Assim, quando os níveis sanguíneos das hormonas tiroideias são muito elevados, o hipotálamo deteta-os e segrega uma quantidade menor de TRH, deixando de estimular a produção de TSH. Desta forma a tiroide é menos estimulada e a sua produção hormonal diminui. Uma situação inversa ocorre quando os níveis das hormonas tiroideias diminuem. A este propósito ver: Joseph-Bravo P *et al.*: TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. *Journal of Endocrinology*, 226:2; 2015.

a proteínas ligam-se essencialmente à globulina transportadora de tiroxina (TGB), à albumina e transtirretina<sup>2</sup> [12,14].

O influxo celular e efluxo de HT é facilitado pelos transportadores de proteína transmembranar. O transportador monocarboxilato 8 (MCT8)<sup>3</sup> é o único específico para o transporte destas hormonas e alguns dos seus derivados, tendo um papel determinante a nível cerebral. O MCT8 exprime-se ainda noutros tecidos humanos, tais como nos músculos estriados esquelético e cardíaco, rim, pulmão, placenta e fígado. Existem ainda outros transportadores que bombeiam ativamente para o interior da célula: MCT10, OATP-1 (*organic anion transporting polypeptide1*) e os transportadores dos aminoácidos do tipo L e do tipo T [16,17].

A T4 pode ser considerada como uma pró-hormona para a hormona T3, a hormona mais potente. Dado que a concentração no plasma de T4 é 40 vezes mais elevada que a T3, considera-se que a T4 poderá ser modeladora da atividade dos RT [18].

A maior parte das HT ligam-se aos recetores sobre a forma de T3, quer esta seja secretada pela glândula tiroide, ou resulte da conversão de T4 para T3 (80% da T3 obtida resulta da conversão da T4 nos tecidos periféricos) pela ação de deiodinases tipo I [12]. Há três tipos distintos de deiodinases: tipos I, II e III. Ao nível do SNC a conversão da T4 em T3 é mediada pelas deiodinases tipo II, sendo que o tipo III é responsável pela inativação da conversão de T4 em T3. A atividade das deiodinases constitui, assim, um mecanismo pré-recetor nuclear de controlo da concentração intracelular de T3 [5,19,20].

As HT regulam funções biológicas cruciais, incluindo o gasto energético, a termogénese, o desenvolvimento do músculo esquelético, o *turnover* ósseo e a mineralização. Favorecem ainda a absorção intestinal de glicose e também a sua utilização como combustível pelas células, para que estas obtenham energia, tendo uma ação semelhante sobre os lípidos e proteínas [1,21]. A

---

<sup>2</sup> Das três proteínas, a TGB é a que apresenta maior afinidade para a T4 e T3, mas está presente em menores concentrações. Dado que a quantidade de T4 e T3 é baixa no plasma sanguíneo a saturação da TGB raramente ultrapassa os 25%. A este propósito ver Joseph-Bravo P *et al.*: TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. *Journal of Endocrinology*, 226:2; 2015.

<sup>3</sup> As mutações neste transportador determinam a síndrome Allan-Herndon-Dudley, de transmissão ligada ao X, em que os indivíduos afetados apresentam atraso psicomotor, distonia combinada com espasticidade, alteração da coordenação e diminuição de T3 intracelular. A este propósito ver, Zung A *et al.*: A child with deletion in the monocarboxylate transporter 8 gene: 7-year follow-up and effects of thyroid hormone treatment. *European Journal of Endocrinology*, 165: 823-30; 2011.

maturação cerebral na infância e o desenvolvimento da cognição ao longo da vida, assim como a memória, dependem também da ação das HT [22, 23].

As HT ligam-se a recetores nucleares, constituídos por proteínas oligoméricas fosforiladas. Os RT são homólogos do v-erbA, um oncogene viral envolvido na eritroblastose do pintainho [21]. São codificados por uma superfamília de genes, juntamente com os recetores do ácido retinóico, do 9-*cis*-ácido retinóico, dos glucocorticoides, dos estrogénios e dos androgénios, entre outros [1,21]. A nível estrutural e funcional, todos os recetores da superfamília citada possuem a mesma organização modular. Apresentam um domínio central de ligação ao ácido desoxirribonucleico (ADN)- DBD, um domínio carboxil-terminal de ligação ao ligando (LBD), um domínio amino-terminal (N-terminal) e uma pequena região que conecta os domínios DBD e LBD- *hinge* ou dobradiça [24,25].

O DBD é um domínio curto contendo cerca de 100 aminoácidos sendo o domínio melhor conservado entre todos os recetores nucleares da superfamília [5]. O domínio N-terminal é extremamente variável entre os recetores da superfamília, tanto no tamanho, quanto na sequência de aminoácidos, e exibe uma função de ativação transcricional independente do ligando, a denominada função de ativação. O LBD tem como função a interação com proteínas corressoras e coativadoras e o *hinge* é um domínio curto e bastante flexível [26]. O LBD encontra-se “dobrado” em 3 camadas de hélices, que formam um núcleo hidrofóbico da molécula onde o ligando se encontra [25,26]. Considera-se que a ativação do RT possa ser suprimida por elevadas concentrações hormonais a nível nuclear. Isto porque o excesso de HT leva à ativação de um segundo local de ligação. Este segundo local poderia induzir a dissociação do ligando, reduzindo assim a transcrição genética. Esta experiência demonstrou também a existência de um segundo local natural de ativação, que seria um mecanismo de proteção da superativação dependente da concentração dos ligandos [25].

A maior parte dos recetores nucleares pode ser dividida em duas categorias: a subfamília de recetores esteroides e a subfamília de recetores tiroideus. O segundo grupo, que inclui os recetores de vitamina D e do ácido retinoico, reconhecem elementos responsivos contendo a sequência AGGTCA. Esta pode ser disposta em diversas configurações, como repetições diretas,

palíndromos<sup>4</sup>, palíndromos invertidos e de forma isolada [24]. Os RT ligam-se geralmente ao ADN formando um heterodímero com o recetor retinoide X (RXR) [25].

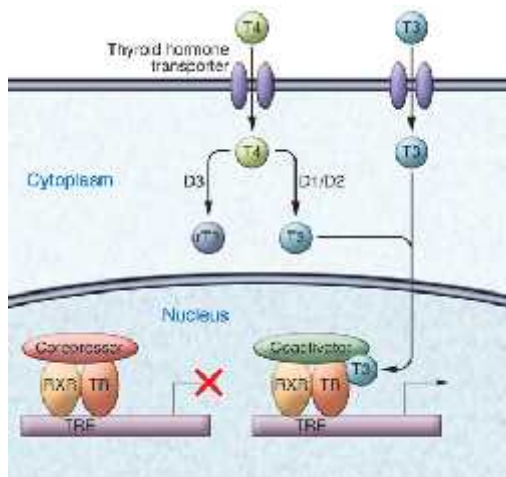
Os RT modulam a expressão génica através da ligação a sequências específicas de ADN, conhecidas como elementos responsivos à hormona tiroideia (ERT), encontrados nas regiões promotoras de RT (genes reguladores) [26].

A atividade do RT é primariamente controlada pela presença de ligando. Assim, nos genes que são positivamente regulados pelas HT os RT, não estando ligados, suprimem a transcrição basal destes genes, pela interação com uma classe de proteínas nucleares correpessoras, tais como o correpessor do recetor nuclear (NCOR1 e NCOR2) e o mediador do silenciador do recetor de HT e retinoides. Os correpessores podem formar complexos com outros repressores, como o SIN3 e as desacetilases de histona. Por sua vez, a ligação da T3 ao RT provoca uma alteração na conformação do recetor citado, aumentando a ocupação dos elementos responsivos à HT pelos heterodímeros RT/RXR. Há assim a libertação do complexo correpessor e recrutamento de coativadores, como os coativadores do recetor esteroide (SRC-1, SRC-2 e SRC-3), o complexo de proteína que interage com o recetor de vitamina D e coativadores<sup>5</sup> com atividade histona acetiltransferase [24,27,28].

---

<sup>4</sup> Palíndromo ou sequência palindrómica diz respeito a uma sequência de unidades que tem a propriedade de ser igual quando lida em ambas as direções. A este propósito ver Andrade FGR: A Tecnologia do DNA Recombinante e as suas Múltiplas Aplicações. *Arte e Ciência*, Webartigos; Outubro 2008.

<sup>5</sup> Muitos dos coativadores funcionam como um complexo proteico, que pode ser regulado por acetilação, metilação ou ubiquitinação das proteínas que compõem o complexo. A este propósito ver Bochucova *et al.*: A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *The New England Journal of Medicine*, 366 (3): 243-49; 2012.



**FIG.1-** Modelo da regulação genética: na ausência de T3, um corressor é ligado ao heterodímero de RT/RTX (RXR-TR) na ERT (TRE) reprimindo ativamente a expressão do gene alvo. Quando a T3 se liga ao dímero o corressor é libertado e os coativadores são recrutados, o que resulta na ativação da transcrição genética.

**Fonte:** Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. The Journal of Clinical Investigation, 9 (122): 3035-41; 2012

As proteínas alvo da ação deste tipo de hormona são muito diversificadas: vão desde enzimas a proteínas estruturais ou segregadas. Podem também ser fatores de transcrição ou proteínas reguladoras da expressão de múltiplos genes. Neste último caso, os mecanismos enzimáticos não são ativados ou inativados, mas antes induzidos ou reprimidos [21,29].

Os mamíferos apresentam duas isoformas de recetores:  $\alpha$  e  $\beta$ . As duas isoformas principais têm alta homologia de sequência de aminoácidos nas suas respectivas DBDs e LBDs, sendo que a similaridade no local de ligação à hormona é de 80% [25,30].

Protein	Able to bind T <sub>3</sub>	Able to form dimers	Diagram
THRβ1	Yes	Yes	AF-1 DBD LBD AF-2
THRβ2	Yes	Yes	AF-1 DBD LBD AF-2
THRβ3	Yes	Yes	AF-1 DBD LBD AF-2
THRα1	Yes	Yes	AF-1 DBD LBD AF-2
THRα2	No	Yes	AF-1 DBD LBD
THRα3	No	Yes	AF-1 DBD LBD

**FIG 2-** As isoformas RT  $\alpha$  e RT  $\beta$  apresentam uma homologia considerável. Os DBDs de todas as isoformas de RT são altamente homólogos e cada uma dessas proteínas pode formar heterodímeros e homodímeros. O *splicing* alternativo e o uso de locais alternativos de transcrição resulta na produção de quatro isoformas de RT, capazes de se ligarem à T3 (RT  $\alpha$ 1 e RT  $\beta$ 1-3).

**Fonte:** Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE: Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nature Reviews Endocrinology 10(10); October 2014.



O gene do RT (Thra) pode exprimir-se nas isoformas 1, 2 e 3; o gene RT (Thrb) exprime-se em 1, 2 e 3. Estes encontram-se localizados nos cromossomas 17q11.2 e 3p24 respetivamente [29]. O RT 1 existe principalmente nos músculos estriados esquelético e cardíaco, sistema nervoso central (SNC), trato gastrointestinal e osso; o 1 no cérebro, fígado, tireoide e rim; o 2 na hipófise, retina, cóclea e hipotálamo, estando envolvido na regulação do eixo hipotálamo-hipófise; a isoforma 3 expressa-se sobretudo no fígado, pulmão e rim. As HT não se unem às isoformas 2 e 3 do recetor, dado que estas apresentam a sequência carboxil-terminal alterada comparativamente à isoforma 1 [31]. A isoforma 2 está amplamente espalhada nos tecidos. Segundo alguns autores, esta isoforma pode funcionar como inibidor endógeno da atividade do recetor [4,31]. Moran *et al.* (2014) referem que a mutação nos recetores 1 e 2 têm uma apresentação clínica semelhante à mutação isolada em 1, motivo pelo qual se torna difícil inferir a função de 2 [4].

O Thrb consiste em 10 exões, sendo que a maioria das mutações localizam-se nos 4 exões finais que codificam as regiões *hinge* e LBD [21,29]. Estão descritas mais de 160 mutações no RT presentes nos domínios LBD e no *hinge*, correspondendo à substituição de um nucleótido, inserções ou deleções [5,31]. As mutações no RT são muito raras, sendo as manifestações clínicas diferentes das mutações [5,30].

Como consequência das mutações pode ocorrer perda da capacidade de ligação da T3 ao seu recetor nuclear, resultando em inatividade, dado que o correpressor não é libertado e o gene não é ativado. Menos frequentemente a ligação está preservada, ocorrendo interferências nos mecanismos fisiológicos, em que o correpressor é libertado de forma mais lenta ou o coativador tem uma interação mais fraca com o recetor [27,28]. Para além disso, os RT com mutação interferem com a função dos recetores normais devido ao efeito dominante negativo<sup>6</sup>. Ou seja, recetores com mutação continuam com capacidade de se ligarem ao ERT e dimerizar com RT normais, competindo e bloqueando a ligação a RT normais [28,32].

No rato, as deleções nos RT 1 e 2 manifestam-se com níveis séricos elevados de TSH, T3 e T4, hiperplasia da glândula tireoide, taquicardia sinusal, má formação da cóclea e da retina. As

---

<sup>6</sup> A este propósito salienta-se o caso clínico descrito na revista “Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo”, que apresenta um caso de mutação I431V no gene TR e que exerce efeito dominante negativo sobre o receptor “selvagem”, dado que prejudica a libertação do corepressor SMTR ligante-dependente. Ver: Azevedo MF *et al.*: A novel mutation of thyroid receptor beta (1431V) impairs corepressor release, and induces thyroid hormone resistance syndrome. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* 52/8; 2008.

manifestações são, assim, de hipertiroidismo nos órgãos que expressam RT (ex.: taquicardia) e hipotiroidismo nos órgãos onde predominam RT. Uma função-chave do *Thrb* é o desenvolvimento da função auditiva, apesar do papel das isoformas 1 e 2 não ser muito bem conhecido no desenvolvimento desta função. Também no rato a alteração das duas isoformas causa surdez grave, de início precoce. Apesar da eliminação do RT 1 ou RT 2 individualmente não causar perda auditiva aparente, em ratos jovens, a deficiência de RT 1 resultou em perda progressiva da audição e perda de células ciliares, ao longo de meses. Os resultados sugerem, então, um papel partilhado do RT 1 e do RT 2 no desenvolvimento coclear e a exigência da manutenção da integridade do RT 1 para a audição, na idade adulta [30,33].

Nos casos de mutação do RT 1, os animais de laboratório apresentaram diminuição da temperatura corporal e da frequência cardíaca e um valor de TSH normal [30]. No caso de ratos com mutação do *Thra*, estes apresentavam uma área transversal das miofibrilas inferior à observada nos casos de mutação ausente. Também a regeneração no período pós lesão se encontrava prejudicada na presença da mutação [2].

A nível muscular, no caso de mutações do *Thrb*, os músculos apresentam menor quantidade de fibras rápidas tipo 2, assim como uma redução acentuada do diâmetro das fibras musculares quando comparados com a forma selvagem. Contudo, esta redução é ainda mais acentuada na presença de mutação do *Thra* [2].

De salientar que os resultados de experiências, realizadas em animais de laboratório para as mutações nos RT e , têm-se confirmado na prática clínica com o estudo de casos de RHT [22].

## Síndrome de resistência às hormonas tiroideias

### Definição e Epidemiologia

A RHT é uma síndrome na qual se verifica uma diminuição da resposta dos tecidos às HT. Alguns autores preferem os termos insensibilidade às hormonas tiroideias ou diminuição da sensibilidade às hormonas tiroideias. Contudo, estes termos referem-se a todos os defeitos que possam interferir com a atividade biológica das HT, o que inclui mutações nos RT, no MCT8, no SPB2<sup>7</sup>, entre outros [34,35,36]. O termo RHT fica, assim, reservado a mutações no RT ao longo deste trabalho.

A RHT foi identificada por Refetoff em 1967, com a descrição de dois irmãos que apresentavam um quadro de surdo-mudez, idade óssea inferior à idade real, bócio e níveis de T4 circulante elevados [35]. A RHT é uma condição rara, que apresenta uma forma de transmissão genética AD. Mais de 75% dos casos descritos apresentam recorrência familiar; os restantes relacionam-se com mutações de novo [34]. Afeta igualmente ambos os sexos, não sendo conhecidas associações a etnias ou raças. Os estudos apresentam variação da sua prevalência apontando para uma prevalência de 1: 40 000-50 000 [6,37].

A RHT foi inicialmente classificada em três fenótipos: resistência as hormonas tiroideias hipofisária ou central, resistência periférica e resistência generalizada ou sistémica [6,37]. A RHT com fenótipo de resistência sistémica seria dividida em 2 subtipos: com função tiroideia normal compensatória e com hipotireoidismo [6]. Contudo, esta divisão não é aceite pela maioria dos autores já que estas apresentações representam parte do espectro de uma mesma patologia. Globalmente os indivíduos afetados apresentam quer resistência a nível periférico quer hipofisário, dependendo da distribuição dos recetores com alteração e da compensação fornecida pelo organismo [37].

Em cerca de 85-90% dos casos de RTH a doença é causada por mutações no *Thrb*, que levam a uma diminuição da afinidade para a T3. Nestes casos a T4 livre (T4l) encontra-se elevada e, com frequência, também a T3 livre (T3l) e T3 reversa (T3r), associadas a valores de TSH normais ou elevados. Estes valores analíticos correspondiam à definição clássica da RHT, mas com o

---

<sup>7</sup> A SBP2 é uma selenoproteína, dado que possui selenocisteína na sua composição. A SBP está envolvida na síntese de deiodinases e de outras selenoproteínas. As selenoproteínas são necessárias em diversos processos celulares como a biossíntese de nucleótidos para formação de ADN, metabolização das HT, participação em reações de oxidação-redução. A este propósito consultar Domitrescu AM, Refetoff S: Inherited defects of thyroid hormone metabolism. *Ann Endocrinology*, 72(2): 95-98; April, 2011.

aparecimento das mutações RT nos últimos anos, considera-se mais correto discriminar a sintomatologia e definir dois grupos: RTH e RTH [3].

Em cerca de 15% de indivíduos com fenótipo compatível com RHT não se encontram mutações, quer no RT ou quer no RT, embora fenotipicamente se enquadrem numa apresentação clínica típica de mutação do RT. Acredita-se que as mutações envolvidas possam ser desconhecidas ou resultem de mutações em cofatores [36].

### **Manifestações Clínicas**

Tendo em conta a divisão sugerida (apesar de não aceite pela maioria dos autores), na existência de casos de resistência de predomínio central é esperada uma falta de supressão da secreção de TSH, o que leva a um aumento das concentrações de T3 e T4. Os tecidos periféricos responderiam, assim, ao aumento da T3 e T4 com uma apresentação tipo tireotoxicose [38]. Nos casos de resistência generalizada a maioria dos tecidos responde às HT (aumentadas), apresentando um quadro de eutiroidismo ou hipotiroidismo [29,39].

Os indivíduos com RHT podem ser assintomáticos ou apresentar-se fenotipicamente com sintomas de deficiência ou excesso de HT. Globalmente, a maioria dos doentes apresenta sintomas leves a moderados. Este quadro também pode ser variável no mesmo doente [34,40]. As manifestações clínicas são influenciadas pela distribuição dos RT. A variabilidade destas deve-se também à severidade da resistência hormonal, à efetividade dos mecanismos compensatórios, ao efeito dominante negativo, à atividade de correpressores e moduladores, e às diferenças na ingestão de iodo [37,41]. Assim sendo, a expressão fenotípica pode variar em indivíduos com o mesmo genótipo [28,40].

As características clínicas mais comumente encontradas nos casos de mutação do RT são: bócio (presente em mais de 90% dos casos), baixa estatura (por encerramento precoce dos pratos epifisários), taquicardia sinusal, dificuldades de aprendizagem, hiperatividade, ansiedade e défice de atenção [4,7]. Analiticamente, observam-se níveis séricos elevados de T3l e T4l e níveis normais ou discretamente aumentados de TSH [4,31]. Ao nível pediátrico há uma constelação de sinais e sintomas, nos quais se destacam a baixa estatura, dificuldades de aprendizagem, bócio e hiperatividade associada a défice de atenção [32].

Os doentes homozigóticos para a mutação RT apresentam um fenótipo mais grave com bócio, perda de audição, défice intelectual e atraso de crescimento, assim como níveis de HT mais

elevados. Estas características são idênticas às causadas pela mutação em heterozigotia do RT . Este facto permite inferir que mutações no RT expressas em níveis elevados antagonizam a ação do RT “selvagem”, apresentando um forte efeito dominante negativo [15,30,42].

A Paralisia Periódica Tireotóxica<sup>8</sup> (PPT), ou Paralisia Periódica Hipocaliémica, é observada essencialmente na população asiática, sendo caracterizada por episódios recorrentes de fraqueza muscular na presença de tireotoxicose e hipocaliémia. Esta foi já reportada como uma das formas de apresentação da RHT, sendo que no caso apresentado existia uma mutação no RT (mutação C446S). Esta forma de apresentação apoia a ideia de que o gasto de energia em repouso está substancialmente aumentado em indivíduos com mutação no RT . Assim, se considerarmos que o músculo esquelético é o maior determinante de gasto energético no ser humano, no hipertiroidismo este gasto encontra-se aumentado dada a existência de HT elevadas nos tecidos periféricos, tal como ocorre nas mutações do RT [43].

Os moduladores seletivos do RT 1 aumentam o metabolismo, melhorando o balanço lipídico prevenindo o seu efeito nefasto sobre o coração. Por essa razão, esta classe tem sido considerada como uma opção útil no tratamento da obesidade e hipercolesterolemia, pelo que têm sido realizados vários esforços para encontrar uma adequada molécula moduladora [25].

Até 2012, não existiam casos de mutações no RT descritos na literatura. A este propósito van Mullen *et al.* [4] consideraram a existência de 4 casos identificados, os quais correspondem a 3 mutações RT , identificadas nos 2 anos anteriores à elaboração do seu estudo. Ortega-Carvalho *et al.* [30] apontam já para a existência de 7 casos descritos na literatura, enquanto Tang *et al.* [44] afirmam que nos últimos 3 anos foram identificados 15 casos de mutação no RT . Tytki-Szymańska *et al.* [45] e Moran&Chatterjee [5] consideram que as mutações neste recetor devem ser mais comuns do que o expectável. Há autores que defendem ainda que a incidência de mutações no RT possa ser semelhante à existente para as mutações RT (1/40 000-50 000), não sendo contudo reconhecidas na prática clínica [22].

Segundo Bochucova *et al.* [28], nas mutações RT a combinação de características de hipotiroidismo com níveis de HT próximos do normal, mas valores anormais do rácio T4/T3 e

---

<sup>8</sup> A PPT tem como possíveis etiologias a Doença de Graves, um adenoma da tiróide, o bócio multinodular, a tiroidite linfocítica e o tumor hipofisário. Esta caracteriza-se por episódios intermitentes de contrações musculares generalizadas e hipocaliémia. Este quadro pode ser hereditário estando associado a mutações nos canais de sódio, cálcio e potássio. Ver a este propósito, Ma S *et al.*: Periodic paralysis as a new phenotype of resistance to thyroid syndrome in a Chinese male adult. *The Journal Clinical of Endocrinology& Metabolism*. Dec. 10; 2015.

níveis muito baixos de T3r, poderão ser as “marcas” desta patologia. Assim, quando há suspeita desta mutação devem ser medidos os níveis de T3 e T3r, assim como a sua relação (T3/T3r elevada).

Analiticamente, nas mutações no RT observam-se também anemia e níveis baixos de hormona de crescimento (GH) e de *insuline-like growth factor- 1* (IGF1). Fenotipicamente podem apresentar atraso de crescimento e desenvolvimento, idade óssea inferior à idade real por diminuição da mineralização óssea trabecular e atraso da ossificação intramembranosa. Podem apresentar ainda displasia muscular, obstipação e alteração da erupção dentária<sup>9</sup> [44,45]. A displasia muscular ocorre dado que o RT apresenta um importante papel na proliferação e diferenciação dos mioblastos do músculo esquelético e na sua regeneração após a lesão [2].

Podem ainda ocorrer tonturas, alterações da função cardíaca e dislipidemia. A face poderá apresentar-se arredondada, ligeiramente descaída e plana e ocorrer macroglossia [4,31,45]. Ao nível neuro-cognitivo poderá observar-se dispraxia, dificuldade de iniciação de movimentos, ataxia da marcha, diminuição do quociente intelectual e discurso disártrico e lento [5]. Em animais de laboratório, uma mutação no RT , que leve a uma diminuição da afinidade em cerca de 10 vezes, conduz a alterações da rede hipocampal com consequente alteração da memória. Estas alterações ocorrem devido ao atraso no sistema gabaérgico<sup>10</sup> no neocórtex e hipocampo [22].

Moran e Chatterjee [5] consideram que o possível subdiagnóstico de mutações no RT possa dever-se ao seu amplo espectro de manifestações e que a doença possa manifestar-se com patologias do espectro do autismo.

---

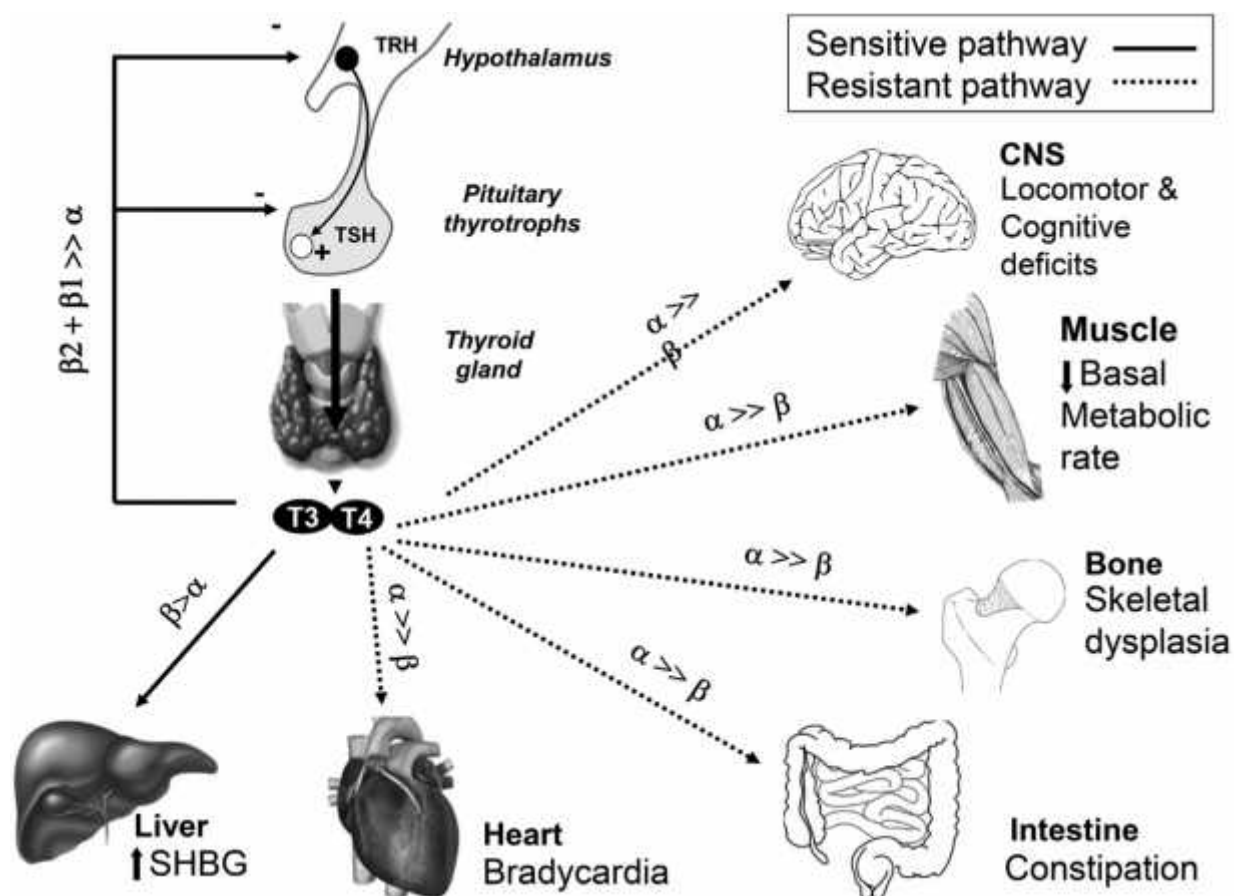
<sup>9</sup> Bochucova *et al.* (2012) reportam um caso de uma criança de 6 anos, do sexo feminino, na *The New England Journal of Medicine*. Esta apresenta uma mutação no gene que codifica o receptor , expresso em heterozigotia, no gene E403X TR, que se apresenta com um efeito dominante negativo potente no RT “selvagem”. As manifestações desta mutação ocorriam essencialmente no músculo esquelético (atraso no encerramento de suturas cranianas), trato gastrointestinal (com obstipação) e miocárdio. A este propósito ver: Bochucova E *et al.*: A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *The New England Journal of Medicine*, 366 (3): 243-49; 2012.

<sup>10</sup> Os interneurónios gabaérgicos são importantes na orquestração da atividade neuronal. Estes libertam o ácido gama-aminobutírico (GABA) o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Existem 3 tipos de recetores GABA, 2 ionotrópicos e 1 metabotrópico. O GABA tem ainda um importante papel a nível da tonicidade muscular. Tratamentos com antagonistas deste recetor têm-se revelado importantes na regulação do processo de memória em síndromes caracterizadas por atraso intelectual. A este propósito ver Wang Y *et al.*: Hippocampal Transcriptome Profile of Persistent Memory Rescue in a Mouse Model of THRA1 Mutation-Mediated Resistance to Thyroid Hormone. *Scientific Reports*, 6:18617; January 2016.

Doentes com mutação  $\text{Thra}$  que afeta ambos os recetores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  apresentaram características diferentes de doentes com a mutação isolada, tais como agenesia clavicular, sindactilia, diarreia crónica e hiperparatiroidismo primário. Contudo, nas experiências em animais de laboratório (ratos), mutações  $\alpha_2$  não apresentavam estas características. Não se pode, por isso, inferir se o quadro clínico corresponde à mutação de ambos os recetores nem pressupor o que ocorreria na mutação isolada de  $\alpha_2$  [5,46].

Comparando mutações nos RT, verifica-se que a mutação em RT  $\alpha_1$  exerce um efeito dominante negativo sobre os RT selvagens. Contudo, a mutação no RT  $\alpha_2$  parece exercer um efeito dominante negativo desprezível sobre RT  $\alpha_1$  [8].

Em comparação com a mutação RT  $\alpha_1$ , os doentes com mutação do RT  $\alpha_2$  apresentam maiores alterações do desenvolvimento e crescimento, assim como alteração da função gastrointestinal. Por outro lado, o eixo hipotálamo-hipófise está menos afetado, o que sugere que o *feedback* central à T3 não está alterado [13].



**FIG.3-** Principais ações da HT nos diferentes tecidos de acordo com o tipo de RT que medeiam a sua ação.

**Fonte:** Moran C, Chatterjee K: Resistance to thyroid hormone due to a defective thyroid receptor alpha. Best Practice & Research Clinica Endocrinology & Metabolism, 29; July 2015

## Diagnóstico Diferencial

A RHT apresenta uma baixa morbilidade e manifestações clínicas por vezes modestas, pelo que é muitas vezes subdiagnosticada [47]. O seu diagnóstico exige, por isso, um alto nível de suspeição [34]. O principal diagnóstico diferencial é o adenoma hipofisário produtor de TSH. Outras causas a excluir são as patologias psiquiátricas, o uso de fármacos (como a heparina e a amiodarona), a Doença de Graves e a hipertiroxinemia disalbuminémica familiar [6,47].

Assim, nos casos de T3 e T4 aumentados e TSH não suprimida a secreção “inapropriada” de TSH pode dever-se à RHT ou a um adenoma hipofisário produtor de TSH [48,49]. Nos adenomas hipofisários existem geralmente sinais de hipertiroidismo e bócio, o que torna o diagnóstico diferencial com RHT tão pertinente [39,49]. Nestes a secreção de TSH é autónoma e refratária ao *feedback* negativo das HT. Assim, nos casos de tumor secretor de TSH, perante a administração de TRH, não se observam alterações dos valores de TSH, ao contrário da RHT [39]. O rácio T3/T4 é também significativamente maior em doentes com adenomas produtores de TSH comparativamente a doentes com RHT. O aumento da subunidade  $\alpha$  da TSH<sup>11</sup> no soro é também observada em doentes com adenomas secretores. A ressonância magnética é aqui o exame confirmatório [49].

A Doença de Graves é outro diagnóstico diferencial de RHT. A Doença de Graves e a RHT partilham em comum os valores de HT elevados, o facto de ocorrer captação de iodo-123 e a existência de bócio. Contudo, na RHT os anticorpos antirecetor da TSH estão geralmente ausentes. Da mesma forma, a globulina transportadora de esteroides sexuais do plasma (um marcador hepático da ação da HT) está geralmente normal na RHT, mas aumentado nos casos de adenoma hipofisário e Doença de Graves [39].

No que respeita à hipertiroxinemia disalbuminémica familiar<sup>12</sup>, esta constitui a causa hereditária mais comum de níveis de T4 total elevados em indivíduos eutiroideus. Contudo, nesta patologia

<sup>11</sup> A TSH é uma glicoproteína composta por subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  não covalentemente ligadas. A subunidade  $\alpha$  é a mesma que existe nas hormonas LH, FSH e  $\beta$ -HCG. A este propósito ver Sam AH, Meeran K: Endocrinology and Diabetes. Lecture Notes, Wiley-Blackwell, 2009.

<sup>12</sup> A hipertiroxinemia disalbuminémica familiar apresenta uma incidência de 1:10000, um carácter de hereditário AD e deve-se a alterações genéticas no cromossoma 4 (gene ALB). Destas alterações resultam níveis anormais de albumina, sendo que estas proteínas têm afinidade aumentada para a T4 como resultado da mutação. Ver a este propósito Schoenmakers N *et al.*: A novel albumin gene mutation (R222I) in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 99(7); July 2014. E1381-6. doi: 10.1210/jc.2013-4077.



os níveis séricos de TSH, T4l e T3l apresentam-se normais, enquanto que os níveis de albumina sérica encontram-se alterados [50].

Em idades mais precoces o hipotiroidismo congénito pode também ser uma entidade a considerar no diagnóstico diferencial, dado que é uma patologia mais frequente que a RHT e pode manifestar-se com sintomatologia semelhante [51]. Contudo, o despiste do hipotiroidismo congénito está incluído em programas de rastreio precoces na maioria dos países desenvolvidos.

No caso de mutações do Thra um diagnóstico a ter em conta é a síndrome de Allan-Herndon-Dudley, que resulta de mutações no MCT8, ocorrendo em rapazes (já que se trata de uma síndrome de transmissão ligada ao X) e que se apresenta com atraso psicomotor e cognitivo significativos [5].

Os doentes com RHT podem apresentar-se assintomáticos ou com sinais de hiper ou hipotiroidismo, não havendo nenhuma manifestação específica deste quadro. A favor de RHT estão a existência de alterações laboratoriais semelhantes em parentes de 1º grau, o aumento da resposta da TSH à TRH e a redução da resposta tecidual às HT. A análise genética que permite a identificação da mutação do recetor permite o diagnóstico definitivo [40].

## Tratamento

O sucesso do tratamento de doentes com RHT é difícil, não existindo nenhum tratamento específico. Contudo, na maioria dos adultos este pode nem ser necessário [6,32], dado que os níveis elevados de HT tendem a compensar parcialmente a resistência dos tecidos e os doentes apresentam-se eutiroideus [7,52].

De acordo com Almeda-Valés *et al.* [29] o tratamento hormonal substitutivo está reservado para indivíduos que realizaram previamente ablação da tiroide e para os que apresentam uma compensação “incompleta”.

Dado que o bócio é das manifestações mais frequentes da RHT, nos casos em que este não é bem tolerado, verificou-se que a utilização de doses suprafisiológicas de T3 tem mostrado resultados positivos na redução do tamanho da glândula, sem efeitos laterais relevantes [34]. Esta dose deverá ser ajustada até que os níveis de TSH sejam suprimidos e haja diminuição do bócio.

Maruo *et al.* [7] defendem, no seu estudo de caso, que a utilização de doses suprafisiológicas de T3 é benéfica no caso de crianças com RHT por mutação no RT e que apresentam a síndrome de

défice de atenção e hiperatividade como manifestação clínica. Nestes casos a Liotironina, em doses suprafisiológicas, promove uma diminuição da hiperatividade e da impulsividade, sem apresentar tireotoxicose. A utilização de Levotiroxina poderia induzir altos níveis de T3, que poderiam agravar sintomas como a insónia e a hiperatividade.

Nos casos em que o doente apresente hipertiroidismo o tratamento de primeira linha é o alívio sintomático, recorrendo-se ao uso de  $\beta$ -bloqueantes ou ansiolíticos [39,53]. Os  $\beta$ -bloqueantes que não sejam cardioseletivos devem ser evitados, dado que inibem a conversão de T4 em T3, agravando o hipotiroidismo presente em determinados tecidos [34]. Entre estes, o Atenolol parece constituir a melhor opção dado que não inibe a conversão periférica de T4 em T3 [52].

O tratamento pode incluir também o 3,5,3'-ácido triiodotiroacético<sup>13</sup> (TRIAC), um metabolito fisiológico da T3, que reduz os níveis de TSH e os níveis endógenos de HT, aliviando a sintomatologia [37]. Comparado com a T3, o TRIAC tem uma eliminação mais rápida, apresenta maior afinidade para os RT<sub>1</sub> e menor afinidade para os RT<sub>2</sub> [34]. Apesar do TRIAC apresentar grande afinidade para o TR<sub>1</sub>, inibe a secreção de leptina e a sua expressão nos adipócitos, o que o torna um fármaco hipoglicemiante. Com a utilização deste fármaco durante um ano verificaram-se a redução dos níveis de HT e da resistência à insulina, o que se torna útil em casos de RHT e diabetes [54]. Outros fármacos como o Octreótido, a Levodopa ou agonistas dopaminérgicos poderiam ser usados para suprimir a TSH a curto prazo. Contudo, o seu efeito não é significativo na supressão da TSH a longo prazo [6].

Nos casos de doentes com características de hipotiroidismo e mutações no RT<sub>1</sub>, a utilização de doses suprafisiológicas de Levotiroxina está indicada [29]. A dose de T4 deve ser orientada pela redução da concentração de TSH plasmática, quando a TSH se encontra elevada, ou pelos marcadores de ação das HT, quando a TSH se encontra nos valores normais [55].

Nos casos de mutações RT<sub>2</sub> a Levotiroxina poderá ser utilizada no sentido de melhorar a função gastrointestinal e os níveis de IGF-1. Contudo, como será de esperar, os tecidos ricos em RT<sub>2</sub> apresentarão sinais e sintomas de tireotoxicose [55]. Como nestes casos existe um efeito dominante negativo na fusão de proteínas sobre os recetores “selvagens”, há autores que sugerem como

---

<sup>13</sup> Ao contrário das HT, o TRIAC tem uma ação seletiva no metabolismo lipídico, inibindo a atividade das fosfodiesterases presentes nos adipócitos e permitindo, portanto, a manutenção de uma taxa suficiente de AMP cíclico, indispensável para assegurar a atividade das fosfolipases que degradam os triglicerídeos em ácidos gordos e glicerol. Ver Stagi M *et al.*: Diabetes mellitus in a girl with thyroid hormone resistance syndrome: a little recognized interaction between the two diseases, *Hormones* 13(4): 561-67; 2014.

alternativa terapêutica um possível recurso a inibidores de desacetilases das histonas, como ocorre na leucemia pro-mielocítica [28].

Van Mullen *et al.* [56] investigaram os efeitos do tratamento com Levotiroxina em 2 doentes, com mutação no domínio terminal RT 1. Concluíram que o tratamento melhora determinadas características fenotípicas, mas as capacidades cognitivas e de motricidade fina permaneceram afetadas após o tratamento instituído. Neste sentido, Wang *et al.* [22] defendem que a utilização de antagonistas da ação gabaérgica poderá ser promissora. Como exemplo, o pentilenotetrazol utilizado por um pequeno período de tempo, em baixas doses (inferiores às utilizadas na epilepsia), parece ter bons resultados na aprendizagem e memória a longo prazo.

No que se refere à anemia normocítica, frequentemente associada ao hipotiroidismo, o tratamento com T4 poderá não melhorar, dado que os níveis de eritropoietina poderão permanecer baixos nos doentes com RHT. No entanto, o perfil lipídico tende a ser responsivo quando este tratamento é instituído [5]. Moran *et al.* [57] descreveram um caso com mutação no RT 1, em que o tratamento com T4 levou a melhoria da obstipação e do metabolismo basal. Contudo, as mudanças no *turnover* ósseo verificadas durante o tratamento impediram a instituição de doses mais elevadas de fármaco, o que requer uma vigilância adequada.

Apesar dos efeitos laterais observados com a utilização da T4, de uma forma geral, verificam-se claros benefícios da sua utilização no tratamento de doentes cuja mutação no RT acarreta uma incapacidade total de ligação da T3, nomeadamente melhoria da velocidade de crescimento e do padrão de resposta dos tecidos periféricos à ação das HT. Assim, são expectáveis benefícios ainda superiores em doentes em que da mutação resulte uma capacidade residual de ligação [4], pelo que a terapêutica deve ser instituída precocemente [58].

As decisões para o tratamento de doentes em idade pediátrica torna-se mais complexa dada a larga heterogeneidade fenotípica e o impacto potencial do hipotiroidismo no desenvolvimento e crescimento. Nestes casos o tratamento com T4 pode melhorar o crescimento, a maturação óssea e o desenvolvimento mental [8]. A redução da concentração da TSH pode ser utilizada como marcador orientador da terapia, assim como as hormonas sexuais ligadas à globulina, colesterol, creatinina quinase (CK) e ferritina [32]. A administração de GH, concomitantemente com T4, nem sempre mostrou muita relevância em termos de crescimento, apesar destes casos merecerem sempre uma avaliação específica [5].

É importante salientar que um tratamento com objetivo de reduzir os valores de HT que se encontrem elevados deve ser evitado. Este poderia levar a sinais e sintomas de hipometabolismo,

especialmente nos primeiros anos de vida, quando as HT são essenciais para o desenvolvimento neurológico. Por sua vez, o aumento dos níveis de TSH produzido pelos fármacos antitiroideos é seguido de bócio e de uma possível hiperplasia hipofisária [52].

Apesar de não existir um tratamento específico para a RHT o diagnóstico é importante, uma vez que limita o recurso a tratamentos inadequados, tais como tireoidectomia e iodo radioativo [31,39,53]. Os objetivos primordiais do tratamento são alcançar níveis de TSH próximos do normal e um estado eumetabólico, bem como oferecer um aconselhamento genético adequado, se necessário [58].

A recente descoberta de um segundo local de ligação ao LBD dos RT, um possível modulador na atividade e interação com os ligandos, pode despertar um novo alvo terapêutico de fármacos, capazes de modularem seletivamente as funções dos recetores nucleares [25].

### **Associação entre mutação nos recetores tiroideus e carcinogénese**

É do conhecimento científico que as HT atuam como um fator pleiotrópico durante o desenvolvimento e que regulam os genes envolvidos no crescimento e diferenciação [2]. Atualmente considera-se que os RT poderão ter um importante papel na organogénese da glândula tiroide [32], sendo que os estudos apontam para um importante papel nas vias de transdução de sinal, que têm especial significado na proliferação celular e carcinogénese [15].

Tem-se verificado uma associação entre a mutação no RT e neoplasias, mas os mecanismos pelo qual a mutação no recetor está envolvida na carcinogénese não estão completamente definidos [55]. Kim e Cheng [59] defendem que os RT desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento de tumores hipofisários, cancro da mama, carcinoma hepatocelular e carcinomas renais.

Níveis séricos elevados de TSH, descritos na RHT, estão associados a aumento do risco de cancro da tiroide e o estímulo da TSH está provavelmente envolvido na patogénese desse carcinoma, devido à ativação de vias de sinalização mediadas pela TSH [40,60]. A este propósito Chen *et al.* [47] descreveram um caso de um indivíduo com RHT e linfoma não-Hodgkin tiroideu (linfoma linfoplasmático) e sugeriram que a mutação do RT no 3'-UTR (exão 10) poderá estar presente nas duas patologias.

Vinagre *et al.* [61] descreveram um caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 19 anos, que apresentava RHT e um microcarcinoma papilar, a qual apresentava também o oncogene BRAF (mutação presente em 40% dos carcinomas da tiroide). Os autores defendem que a RHT, a presença do oncogene BRAF e os níveis elevados de TSH contribuíram para a transformação maligna e para os níveis de agressividade do microcarcinoma papilar presente no caso exposto.

Para além do risco aumentado de carcinoma da tiroide em indivíduos com RHT o cancro parece ser mais agressivo nestes indivíduos devido à dificuldade existente em suprimir as concentrações aumentadas de TSH [62].

Para Kim e Cheng [59], de acordo com o seu estudo em animais de laboratório, a ausência total de função dos RT ou uma mutação em homozigotia do RT pode levar ao desenvolvimento espontâneo de carcinoma da tiroide metastático, o que enfatiza o papel dos RT no desenvolvimento de neoplasias em humanos. Assim, para estes autores, a existência de mutações ou deleções que alteram as funções dos RT podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias, assim como para a sua progressão e metastização.

Rosignolo *et al.* [63] demonstraram que a *down-regulation* do RT é uma característica comum dos carcinomas papilares da tiroide. Contudo, argumentam que não está associada com um fenótipo mais agressivo do tumor e que apenas se correlaciona com a redução dos marcadores de diferenciação e com a sobre-expressão de alguns microARN, que poderão desempenhar um papel na tumorigénese da tiroide. O estudo de Kim *et al.* [64], no qual foram utilizadas células do carcinoma folicular tiroideu humano, mostrou que a expressão de RT influencia a tumorigénese. Assim, comparando dois grupos (com e sem expressão de RT), a expressão do recetor inibiu a migração e proliferação de células tumorais via AKT-mTOR-p70 S6K, diminuindo também a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

Atualmente vários inibidores das vias PI3K-AKT-mTOR e PI3K-ERK/STAT3 estão em diferentes fases de ensaios clínicos. É expectável que inibidores para a PI3K-AKT melhores e mais seguros serão desenvolvidos no futuro próximo. Os estudos mostram claramente que os RT poderão ser um alvo terapêutico na terapia do cancro [65].

Park *et al.* [66] defendem no seu estudo que a existência de um mecanismo pelo qual o RT pode também atuar como um supressor tumoral através da modulação da via de sinalização TNF- $\alpha$  - NF- $\kappa$ B.

Carr *et al.* [67] afirmam que a ativação recíproca do *Runx-related transcription factor* (Runx-2) e da via PI3K/AKT tem sido observada na progressão tumoral das neoplasias da tiroide. Verificaram ainda que a diminuição da expressão do RT resultou num aumento da expressão do Runx2 e dos oncogenes correspondentes. A expressão do RT modula diretamente a expressão do Runx-2 através da ligação ao ERT.

O aumento do Runx-2 com diminuição da expressão do RT associa-se ao processo de carcinogénese, comprovando-se o possível papel da ação do RT como supressor tumoral das neoplasias derivadas de tecido epitelial [67].

No caso dos adenomas hipofisários produtores de TSH, as experiências laboratoriais em modelos animais tem demonstrado uma associação entre a mutação no RT e tumorogénese [49]. A este propósito os autores citados descrevem o caso de uma jovem de 14 anos com adenoma hipofisário e RHT com a mutação P453T.

Contudo, Chantler *et al.* [39] parecem não concordar com esta associação, afirmando que, até à data da realização do seu estudo, apenas havia sido descrito na literatura um caso de adenoma hipofisário e RHT. Da mesma forma, defendem que a incidência de carcinoma da tiroide não apresenta aumento da incidência em indivíduos com bócio decorrente da RHT.

De acordo com Gonçalves *et al.* [34], apesar de a RHT estar associada a alguns tipos de neoplasia, como melanoma e carcinomas da tiroide, renal e hepatocelular, merecendo uma vigilância apropriada, parece não existir aumento de risco de adenoma hipofisário.

Uma das primeiras investigações que envolveram a pesquisa de mutações do gene TR 1 no cancro da mama foi realizada na população chinesa. Nesse estudo verificou-se uma diminuição na expressão de ARNm TR 1 em 20 dos 105 casos de cancro da mama envolvidos no estudo. Os autores sugerem que as mutações TR 1 poderiam ser apenas um dos mecanismos de inativação parcial deste recetor. Sugerem também a utilização deste recetor como marcador prognóstico, dado que os doentes que apresentavam a mutação TR 1 aparentemente demonstravam formas mais agressivas e com pior prognóstico, nomeadamente com associação a recetores de estrogénios (RE) negativos [68].

Ling *et al.* [69] defendem que a perda de heterozigotia no braço cromossómico 3p pode exercer um papel na tumorogénese do cancro invasivo da mama. Num estudo, verificou-se que a presença de RT, nos casos de cancro da mama com a mutação BRCA1, estava associada a uma maior sobrevivência. De acordo com Heublein *et al.* [9] a justificação do envolvimento deste recetor no

cancro está associada ao facto do RT pertencerem à superfamília de recetores hormonais nucleares (recetores de glucocorticoides, estrogénios e androgénios, entre outros) e de, nos casos de mutação BRCA1, poder ocorrer sobre-expressão de RT . Este estudo, que compara a expressão de RT , em casos de mutação BCRA1 e em casos esporádicos, mostra que a expressão de RT é mais frequente nos casos de mutação BRCA1. Tendo em conta que estes casos são com frequência triplo negativos, o RT poderá ser um marcador de prognóstico promissor.

A utilidade do estudo da expressão de RT , nos casos de cancro da mama triplo negativos, pode estar envolvida na terapêutica a instituir. Isto deve-se a que a utilização de agonistas RT , juntamente com doxorubicina e docetaxel, aumenta a sensibilidade a estes fármacos, sendo assim possível diminuir a dose dos mesmos, reduzindo assim a sua toxicidade [10].

Num estudo coorte que envolveu 130 mulheres com cancro da mama invasivo, realizado entre 2007 e 2008, foi analisada por histoquímica a expressão dos RT 1 e RT 2. Verificou-se que 70% dos casos apresentavam expressão elevada de RT 1 e 40% de RT 2. A presença de RT 2 positivamente com a expressão de RE positiva, recetores de progesterona (RP) positiva e HER negativo associava-se a melhor sobrevida aos 5 anos [11].

Os estudos realizados no cancro da mama apoiam um papel importante dos RT na regulação e sinalização das vias moleculares envolvidas na carcinogénese [11].

A identificação de sinais e vias moleculares que potenciam a imunogenicidade de células dendríticas (CD) tornou-se um grande desafio na pesquisa do cancro. Contudo, as vacinas de CD contra o cancro têm demonstrado benefício clínico limitado. Já a T3 parece aumentar a capacidade das CD de estimularem a resposta das células T citotóxicas ao cancro, o que poderá vir a ser um dado importante em investigações futuras [70].

## CONCLUSÃO

A RHT é uma patologia genética rara, sendo as mutações do RT as mais frequentes, ao passo que as mutações do RT são mais raras. Contudo, nos últimos anos têm sido descritos mais casos de mutação RT, havendo autores que consideram que a sua prevalência possa ser similar às mutações do RT.

As manifestações clínicas desta patologia são diversificadas, com indivíduos assintomáticos e com sintomatologia mais pronunciada. A variabilidade das manifestações clínicas deve-se também ao tipo de RT envolvido, gravidade da resistência hormonal, à efetividade dos mecanismos compensatórios, ao efeito dominante negativo relacionado com a atividade de correpressores e moduladores e às diferenças na ingestão de iodo.

Perante determinados quadros clínicos este diagnóstico deve ser considerado, dado que o tratamento (caso necessário) pode melhorar o desenvolvimento, nomeadamente em idades pediátricas. Apesar de não existir nenhum tratamento específico o tratamento pode ser também importante no alívio da sintomatologia associada.

Após a realização desta revisão bibliográfica parece plausível que os casos dos irmãos com surdo-mudez, descritos por Refetoff há mais de 50 anos, se tratassem de casos transmitidos em homozigotia. Desta forma a severidade do quadro clínico levou ao estudo desta síndrome.

Nos últimos anos assistiu-se a um desenvolvimento do conhecimento desta patologia, que permitiu perceber de forma mais clara o papel das HT e a sua interação com os RT. A expressão do RT parece inibir a carcinogénese, atuando como um supressor tumoral. Neste âmbito a expressão dos RT na patologia oncológica poderá assumir no futuro um papel promissor, nomeadamente no cancro da mama mais agressivo.



## BIBLIOGRAFIA

1. Maslov LN, Vychuzhanova EA, Gorbunov AS *et al.*: Role of thyroid system in adaptation to cold. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 100(6):670-83; June, 2014.
2. Milanesi A, Lee JW, Kim NH *et al.*: Thyroid Hormone Receptor Plays an Essential Role in Male Skeletal Muscle Myoblast Proliferation, differentiation and Response to Injury. *Endocrinology*,9, October, 2015.
3. Refetoff S, Bassett JD, Beck-Peccoz P *et al.*: Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *The Journal Clinical of Endocrinology & Metabolism*, 99(3): 768–770; March 2014.
4. van Mullen A, Visser T, Peeters R: Clinical consequences of mutations in thyroid hormone receptor-alpha1. *European Thyroid Journal* 3:17-24; 2014.
5. Moran C, Chatterjee K: Resistance to thyroid hormone due to a defective thyroid receptor alpha. *Best Practice & Research Clinica Endocrinology & Metabolism*,29; July 2015.
6. Xue J, Jia X, Li J *et al.*: Description of the thyroid hormone resistance syndrome illustrated by such a case, which had two different carcinomas and was mistreated with iodine-131. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 18(3): 247-51; September-December 2015.
7. Maruo Y, Mori A, Morioko Y *et al.*: Successful every-other-day liothyronine therapy for severe resistance to thyroid hormone beta with a novel THRB mutation; case report. *BMC Endocrine Disorders*, 16(1):1-5; January, 2016.
8. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N *et al.*: Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid*, 26(3):338-46; March, 2016.
9. Heublein S, Mayr D, Meindl A *et al.*: Thyroid Hormone Receptors Predict Prognosis in BRCA1 Associated Breast Cancer in Opposing Ways. *PLoS One*,1; 10(6); June 2015.
10. Gu G, Gelsomino L, Covington KR *et al.*: Targeting thyroid hormone receptor beta in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 150(3):535-45; April 2015.
11. Jerzak KJ, Cockburn J, Pond GR *et al.*: Thyroid hormone receptor in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer Res Treat*, 149(1):293-301; January 2015.
12. Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Uribe RM *et al.*: TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. *Journal of Endocrinology*, 226:2-5; 2015.

13. Chiamolera MI, Sidhaye AR, Matsumoto S *et al.*: Fundamentally distinct roles of thyroid hormone receptor isoforms in a thyrotroph cell line are due to differential DNA binding. *Molecular Endocrinology*, 26(6): 926-39. Jun 2012.
14. Sam AH, Meeran K: Endocrinology and Diabetes. Lecture Notes, Wiley-Blackwell, 2009.
15. Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation*, 9 (122): 3035-41; 2012.
16. Bernal J, Guadaño-Ferraz, A Morte B: Thyroid hormone transporters – functions and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, Jul, 11(7):406-17. Epub 2015 May.
17. Zung A, Visser TJ, Uitterlinden AG *et al.*: A child with deletion in the monocarboxylate transporter 8 gene: 7-year follow-up and effects of thyroid hormone treatment. *European Journal of Endocrinology*, 165: 823-30; 2011.
18. Mebis L, Van den Berghe G: Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism*.25(5):745-57; October 2011 doi: 10.1016/j.beem.2011.03.002.
19. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M *et al.*: Thyroid hormones and skeletal muscle – new insights and potential implications. *Nature Reviews Endocrinology* 10, 206–214; 2014.
20. Filho H C *et al.*: Novel mutation in MCT8 gene in a Brazilian boy with thyroid hormone resistance and severe neurologic abnormalities. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*, 55(1): 60-67; 2011.
21. Sinha R, Yen PM: Cellular Action of Thyroid Hormone. *Endotest – NCBI Bookshelf*; 2014. Epub 2014 Feb 12.
22. Wang Y, Fisahn A, Sinha I *et al.*: Hippocampal Transcriptome Profile of Persistent Memory Rescue in a Mouse Model of THRA1 Mutation-Mediated Resistance to Thyroid Hormone. *Scientific Reports*, 6:18617; January 2016.
23. Martin NP, Marron F, Mizuno F: A rapid cytoplasmic mechanism for PI3 kinase regulation by the nuclear thyroid hormone receptor, TR , and genetic evidence for its role in the maturation of mouse hippocampal synapses in vivo. *Endocrinology*, 155(9):3713-24, Sep, 2014.
24. Yen PM: Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: A look at health and disease. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 4(29):517-528; August 2015.
25. Souza PC, Puhl AC, Martínez L *et al.*: Identification of a New Hormone-Binding Site on the Surface of Thyroid Hormone Receptor. *Molecular Endocrinology*, 28(4): 534-45; April 2014.

26. Azevedo M F, Barra GB, Medeiros LD *et al.*: A novel mutation of thyroid receptor beta (1431V) impairs corepressor release, and induces thyroid hormone resistance syndrome. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* 52(8); 2008.
27. Fozzatti L, Lu C, Kim DW *et al.*: Resistance to thyroid hormone is modulated in vivo by the nuclear receptor corepressor (NCOR1). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 42 (108); October 2011.
28. Bochucova E, Schoenmakers N, Agostini M *et al.*: A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *The New England Journal of Medicine*, 366 (3): 243-49; 2012.
29. Almeda-Valdés P, Pérez-Enriquez B, Cuevas-Ramos D, *et al.*: Resistencia a hormonas tiroideas (RTH). *Gaceta Medica*, 150: 465-9, Mexico, 2014.
30. Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE: Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology* 10(10); October 2014.
31. Lee JH, Kim EY: Resistance to thyroid hormone due a novel mutation of thyroid hormone receptor beta gene. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19: 229-233; Korea, 2014.
32. Heather N, Hall K, Neas K *et al.*: Growth and Development in a child with resistance to thyroid hormone and ectopic thyroid gland. *Pediatrics*, 3 (129), 2012.
33. Ng L, Cordas E, Wu X *et al.*: Age-Related Hearing Loss and Degeneration of Cochlear Hair Cells in Mice Lacking Thyroid Hormone Receptor 1. *Endocrinology*, 156(10): 3853-65; Oct 2015.
34. Gonçalves AP, Aragues JM, Nobre E *et al.*: A case of thyroid hormone resistance: a rare mutation. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* 58(9); 2014.
35. Domitrescu AM, Refetoff S: Inherited defects of thyroid hormone metabolism. *Ann Endocrinology*, 72(2): 95-98; April, 2011.
36. Lacka K, Maciejewski A: Rare thyroid non-neoplastic diseases. *Bio Med Central*, 8(5): 2-9; 2015.
37. Kammoun I, Bouzid C, Kandara H *et al.*: A case of resistance to thyroid hormone with chronic thyroiditis: discovery of a novel mutation (154V). *Case Reports in Endocrinology*, Hindawi Publishing Corporation 2011, Article ID 584930; Tunisia, 2011.
38. Suzuki S, Shigematsu S, Inaba H *et al.*: Pituitary resistance to thyroid hormones: pathophysiology and therapeutic options. *Endocrine*, 40(3): 366-71; December, 2011.
39. Chantler D, Moran C, Schoenmakers E *et al.*: Resistance to thyroid hormone – an incidental finding. *British Medical Journal*, Case Reports; March 2012. Disponível online doi:10.1136/bcr.12.2011.5375

40. Weinert LS, Ceolin L, Romitti M *et al.*: Is there a role for inherited TRB mutation in human carcinogenesis? *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* 56(1); 2012.
41. Santos J, Paiva I, Carneiro M: Resistência às hormonas tiroideias. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 01: 27-30; 2007.
42. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O *et al.*: Homozygous thyroid hormone receptor  $\beta$ -gene mutations in resistance to thyroid hormone: three new cases and review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 97(4):1328-36; April, 2012.
43. Ma S, Hu M, Yang H *et al.*: Periodic paralysis as a new phenotype of resistance to thyroid syndrome in a Chinese male adult. *The Journal Clinical of Endocrinology & Metabolism*. Dec. 10; 2015.
44. Tang Y, Yu M, Lian X: Resistance to thyroid hormone  $\beta$ , revelation of basic study to clinical consequences. *Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism*, January, 2016.
45. Tylki-Szymańska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M *et al.*: Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor  $\beta$  gene (THRA): *Journal Medicine Genetics*, 52(5):312; May 2015.
46. Moran C, Agostini M, Visser E *et al.*: Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR)  $\beta$  1 and TR  $\beta$  2: clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2: 620-26; August, 2014.
47. Chen K, Xie Y, Zhao L *et al.*: A novel mutation of thyroid hormone receptor  $\beta$  in exon 10 in a case of thyroid hormone-resistant non Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Oncology letters* 9:614-18; 2015.
48. Faust M, Krone W: Incidental finding, elevated TSH level. *Pol Merkur Lekarski*, 37(219): 170-4; September, 2014.
49. Teng X, Jin T, Brent G *et al.*: A patient with a thyrotropin-secreting microadenoma and resistance to thyroid hormone (P453T). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015.
50. Schoenmakers N, Moran C, Campi I *et al.*: A novel albumin gene mutation (R222I) in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Jul; 99(7); 2014. E1381-6. doi: 10.1210/jc.2013-4077.
51. Duran P, Mejia L, Lozano MC, Salguero F *et al.*: Resistencia a la hormona tiroidea en dos familias colombianas – Identificación y caracterización de mutaciones en el receptor beta de la hormona tiroidea. *Medicina*, 1 (35): 7-16; Marzo 2013.

52. Isik E, Beck-Peccoz P, Campi I *et al.*: Thyroid hormone resistance – a novel mutation in thyroid hormone receptor beta (THRB) gene – case report. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 55:322-327; 2013.
53. Glymph K, Gosmanov AR: Methimazole-Induced Goitrogenesis in an Adult Patient With the Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone. *Journal of Investigative Medicine HIGH IMPACT CASE REPORT*, Oct-Dec; 2(4); 2014. 2324709614555768. Published online 2014 Oct 14. doi: 10.1177/2324709614555768
54. Stagi S, Manoni C, Cirello V *et al.*: Diabetes mellitus in a girl with thyroid hormone resistance syndrome: a little recognized interaction between the two diseases, *Hormones* 13(4): 561-67; 2014.
55. Aoyama M, Yamasaki S, Tsuyuguchi M.: A case of resistance to thyroid hormone diagnosed after total thyroidectomy for thyroid cancer. *The Journal of Medical Investigation*, 62: 268-71; August 2015.
56. van Mullem AA, Chrysis D, Eythimiadou A *et al.*: Clinical phenotype of a new type of thyroid hormone resistance caused by a mutation of the TR  $\beta$  1 receptor: consequences of LT4 treatment, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Jul;98(7); 2013. doi: 10.1210/jc.2013-1050.
57. Moran C, Schoenmakers N, Agostini M *et al.*: An adult female with resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor  $\beta$ . *Journal Clinical of Endocrinology & Metabolism* 98(11): 4254-61; November 2013.
58. Shafie K, Ouhtit A, Farsi Y *et al.*: A rare thyroid hormone receptor beta (THRB) gene mutation in a 15-year-old girl with thyroid hormone resistance syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 8:12-15; 2014.
59. Kim WG, Cheng SY: Thyroid hormone receptors and cancer. *Biochim Biophys Acta*.1830(7):3928-36; July 2013.
60. Paragliola RM, Lovicu RM, Locantore P *et al.*: Differentiated thyroid cancer in two patients with resistance to thyroid hormone. *Thyroid*, 21(7):793-7; julho 2011.
61. Vinagre J, Borges F, Costa A *et al.*: Differentiated thyroid cancer in patients with resistance to thyroid hormone syndrome. A novel case and a review of the literature. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10 (1), 2014.
62. Karakose M, Caliskan M, Arslan MS *et al.*: Thyroid hormone resistance in two patients with papillary thyroid microcarcinoma and their BRAFV600E mutation status. *Arch Endocrinology Metabolism*, 59/4; 2015.

63. Rosignolo F, Maggisano V, Sponziello M *et al.*: Reduced expression of THR in papillary thyroid carcinomas: relationship with BRAF mutation, aggressiveness and miR expression. *Journal of Endocrinology Investigation*, 24:1-7; May 2015.
64. Kim WG, Zhao L, Kim DW *et al.*: Inhibition of tumorigenesis by the thyroid hormone receptor in xenograft models. *Thyroid*, 24(2):260-9; February, 2014.
65. Park JW, Zhao L, Willingham MC *et al.*: Oncogenic mutations of thyroid hormone receptor . *Oncotarget*, 10(6): 8115-30, February 2015.
66. Park JW, Zhao L, Willingham MC *et al.*: Loss of tyrosine phosphorylation at Y406 abrogates the tumor suppressor functions of the thyroid hormone receptor . *Molecular Carcinog*, 2, Jun 2016.
67. Carr FE, Tai PW, Barnum MS *et al.*: Thyroid Hormone Receptor (TR ) Mediates Runt-Related Transcription Factor 2 (Runx2) Expression in Thyroid Cancer Cells: A novel signaling pathway in thyroid cancer. *Endocrinology*, Jun 2, 2016.
68. Ling Y, Ling X, Fan L *et al.*: Mutation analysis underlying the downregulation of the thyroid hormone receptor 1 gene in the Chinese breast cancer population. *Oncology Targets Ther*, 16;8:2967-72; October, 2015.
69. Ling Y, Li Q, Yang H *et al.*: Loss of heterozygosity in thyroid hormone receptor beta in invasive breast cancer. *Tumori*. 101(5):572-7; Sep-Oct, 2015
70. Alamin VA, Montesinos MM, Rabinovich GA *et al.*: The thyroid hormone triiodothyronine reinvigorates dendritic cells and potentiates anti-tumor immunity *Oncoimmunology*, 5(1); July, 2015.